

XII Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología

En torno a la inflamación

Los Premios Nobel de Medicina de 1982, **John Vane**, de The William Harvey Research Institute, en Londres, y **Bengt Samuelsson**, del Karolinska Institutet, en Estocolmo; **Ivan M. Roitt**, del Department of Immunology del University College and Middlesex School of Medicine, en Londres; **Anthony Cerami**, de The Picower Institute for Medical Research, en Manhasset, N. Y. (Estados Unidos); y **Salvador Moncada**, de The Wellcome Research Laboratories, en Beckenham, Kent (Gran Bretaña), intervinieron en el ciclo sobre «La inflamación» (XII Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología), que organizó entre el 1 y el 29 de marzo, en cinco lunes sucesivos, el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, dependiente del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.

El lunes 1 de marzo, **John Vane** habló de *Control of the circulation by chemical mediators from the endothelium* y fue presentado por **Juan Tamargo**, de la Facultad de Medicina

de la Universidad Complutense de Madrid.

El lunes 8, **Ivan Roitt** habló de *Inflammatory processes in autoimmune disease* y fue presentado por **Manuel Ortiz de Landázuri**, del Hospital de la Princesa en Madrid.

El lunes 15, **Anthony Cerami** habló de *Cytokines as mediators of metabolism* y fue presentado por **Francisco Sánchez Madrid**, del Hospital de la Princesa en Madrid.

El lunes 22, **Salvador Moncada** habló de *El óxido nítrico: mediador biológico, modulador y entidad patofisiológica* y fue presentado por **Pedro Sánchez**, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

El lunes 29, **Bengt Samuelsson** cerró el ciclo hablando de *The role of leukotrienes in inflammation*, siendo presentado por **Jesús Marín**, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

A excepción de la conferencia de **Salvador Moncada**, el ciclo se desarrolló en inglés (con traducción simultánea).

Los ponentes

Sir **John Robert Vane** nació en Worcestershire (Gran Bretaña) en 1927. Es doctor en Ciencias Químicas y Farmacología. Desde 1986 es director del William Harvey Research Institute y profesor de Farmacología y Medicina en la Universidad de Nueva York.

Ivan Maurice Roitt nació en Londres en 1927. Es director del Institute of Biomedical

Science, del University College Medical School, en Londres.

Anthony Cerami nació en Estados Unidos en 1940. Es presidente del Instituto Picower de Investigaciones Médicas de Nueva York y ha sido profesor de la Universidad de Rockefeller de Nueva York.

Salvador Moncada nació en Tegucigalpa (Honduras) en 1944 y

ha desarrollado toda su labor investigadora en el Reino Unido.

Bengt Samuelsson nació en Halmstad (Suecia) en 1934. Es presidente del Instituto Karolinska de Estocolmo y catedrático de Bioquímica en dicha institución. Además de Premio Nobel, es doctor «honoris causa» por la Universidad Complutense de Madrid.

John Vane

«Control de la circulación por mediadores químicos del endotelio»



El endotelio, lejos de representar una barrera inerte entre sangre y tejidos, está constituido por células capaces de producir e inactivar una gran variedad de substancias bioactivas y mantener la fluidez sanguínea. Las células endoteliales son activas metabolizando Histamina o inactivando Prostaglandinas (PG) como la PGE1, PGE2 o PGF2 α .

Igualmente, estas células disponen de la maquinaria metabólica necesaria para la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor. La producción de substancias endoteliales bioactivas es modulada por las interacciones de las células endoteliales con leucocitos, plaquetas o diferentes constituyentes del plasma.

La activación endotelial puede producirse, entre otras causas, por la acción de aminos activas, proteínas, nucleótidos, ácido araquidónico y algunos de sus productos metabólicos, así como por cambios físicos producidos por presión. Esta activación endotelial está mediada frecuentemente por receptores celulares, cuya interacción con su ligando específico desencadena una respuesta celular múltiple que conlleva, de manera especialmente importante, la producción de prostaciclina y el llamado factor relajante derivado de endotelio (EDRF).

El descubrimiento de las prostaciclina ha sido de una importancia extraordinaria, ya que, una vez produci-

das por las células endoteliales, y pese a su efímera vida media (unos tres minutos), actúan como potentes vasodilatadores aumentando así el flujo celular y optimizando la migración leucocitaria a los focos de inflamación. Además, las prostaciclina poseen efecto anticoagulante, fibrinolítico, citoprotector y regulador de la incorporación de colesterol a las células. La acción biológica de las prostaciclina está mediada por incrementos en los niveles de AMP cíclico.

El llamado EDRF se ha identificado como óxido nítrico (NO). El NO es generado a partir del grupo guanidino del aminoácido L-Arginina y presenta actividades vasodilatadoras e inhibitoras de procesos de agregación plaquetaria y fenómenos de adhesión celular. Se han identificado las enzimas que catalizan su formación (NO sintetasas) y se han desarrollado distintos inhibidores de la producción de NO como la monometil L-Arginina (L-NMMA). Los inhibidores de la producción de NO producen una fuerte subida de la presión sanguínea que es inhibible por L-Arginina, lo cual indica la existencia de una producción constitutiva de NO con los consiguientes efectos vasodilatadores, que sucedería en condiciones normales en el endotelio.

La identificación del NO y sus funciones ha servido para un mejor conocimiento del proceso inflamatorio; así, por ejemplo, un exceso de producción de NO como el que se pro-

duce tras la activación de células endoteliales con endotoxina podría ser determinante en la producción del shock circulatorio debido a la potente acción vasodilatadora del NO. Por otro lado, los esteroides actúan inhibiendo la NO sintetasa y consiguiendo disminuir los niveles de NO, lo que en parte justificaría su acción antiinflamatoria. La acción de NO está mediada por GMP cíclico, el cual se puede detectar tras el tratamiento de células endoteliales con nitratos orgánicos, capaces de inducir una subida de los niveles de NO; de

ahí la importancia potencial del uso de nitratos en situaciones de deficiencia de NO.

Recientemente se ha caracterizado otro agente producido por células endoteliales, denominado endotelina (ET). Este agente de naturaleza peptídica es hasta la fecha el vasoconstrictor más potente de los descritos. Se han caracterizado distintas isoformas de esta molécula (ET-1, ET-2 y ET-3), de las cuales ET-1 puede autorregular su actividad vasoconstrictora incrementando la liberación de NO y prostaciclina de las células endoteliales.

Juan Tamargo

«Mecanismos de control de la presión arterial»



En los años cincuenta, el profesor **Sir John Robert Vane** realizó estudios sobre la serotonina, describiendo la técnica de valoración de este autacoide en el fundus gástrico. En 1969 descubre que el pulmón de cobayo libera una sustancia capaz de contraer la aorta (RCS), que posteriormente fue identificada como tromboxano A_2 y que presenta propiedades agregantes plaquetarias y vasoconstrictoras.

En 1976 demuestra que los vasos también liberan prostaciclina (PGL_2), que, por el contrario, exhibía propiedades vasodilatadoras y antiagregantes. Su trabajo en el campo de los eicosanoides le ha hecho merecedor de las máximas distinciones académicas, incluidos los Premios Albert Lasker (1977), Peter Debye (1980), Drew de Ciba-Geigy (1980), el de la Funda-

ción Feldberg (1980), Nobel de Medicina (1982) y el de la Fundación Louis Pasteur (1984). Ha recibido las medallas Baly del Colegio Real de Medicina y Cirugía (1977), Dale de la Sociedad de Endocrinología (1981), Galeno de la Sociedad de Farmacia (1983) y de la Sociedad de Biología (1983). En 1984, la reina Isabel II le otorgó el Título de Caballero.

En la actualidad sus trabajos van dirigidos al estudio de los mecanismos por los que diversos mediadores (por ejemplo, NO, endotelinas, péptidos, prostaglandinas y otros derivados del ácido araquidónico), liberados por el endotelio vascular en respuesta a estímulos diversos, controlan la presión arterial, así como su posible papel en la etiopatogenia de la hipertensión arterial y del choque.

Ivan M. Roitt

«Procesos inflamatorios en enfermedades autoinmunes»



La respuesta humoral confiere protección frente a agentes infecciosos operando a través de la formación de complejos con anticuerpos circulantes. Estos complejos pueden llegar a ocasionar una respuesta inflamatoria aguda mediada por células polimorfonucleares y complemento.

Cuando el antígeno desencadenador de la respuesta inmune es propio, como es el caso del DNA autoantigénico en la enfermedad sistémica de lupus eritematoso, se produce una situación inflamatoria persistente con producción de inmunocomplejos evidentes en la piel o riñón, en cuyo caso su deposición en la membrana basal glomerular produce glomerulonefritis.

La inmunidad mediada por linfocitos T confiere protección frente a infecciones intracelulares. Esta protección tiene lugar en virtud del reconocimiento en la superficie celular de péptidos asociados al Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC). Este reconocimiento por parte de los linfocitos T ocurre en presencia de moléculas accesorias que facilitan la interacción celular.

Moléculas como CD45, ICAM-1/LFA-1, LFA-3/CD2, así como CD4 en la interacción de células ayudadoras con MHC de clase II, o CD8 en la interacción con MHC de clase I, son consideradas como moléculas accesorias en el reconocimiento. Pese a su denominación, estas moléculas han mostrado ser críticas en el proceso. La interacción del linfocito T con el antígeno en el contexto del MHC puede

conducir a la activación celular que, en el caso de los linfocitos T citotóxicos (CD8), puede eliminar células infectadas por virus, o en el caso de células T ayudadoras (CD4), liberar citoquinas.

Las citoquinas pueden modular la expresión de otras citoquinas o de sus receptores, incluso modular la expresión de sus propios receptores, como en el caso de la Interleucina 2 (IL-2). Entre ellas pueden actuar sinérgica o antagónicamente; así, por ejemplo, el factor necrosante de tumores (TNF), en combinación con Interferón γ (IFN), puede inducir la expresión de MHC de Clase II en células epiteliales de tiroides o causar mortalidad en líneas celulares de carcinomas epiteliales en cultivo.

La capacidad de producir distintas citoquinas ha originado la subdivisión de las células ayudadoras en dos tipos: TH1 y TH2. Las células TH1 secretan IL-2, IFN y TNF, que pueden activar macrófagos y están implicadas en fenómenos de hipersensibilidad retardada.

Las células TH2 secretan IL-4 e IL-5, que estimulan a las células B a secretar anticuerpos y están relacionadas con fenómenos de autoinmunidad. Por otro lado, la producción de IFN por parte de TH1 y de IL-10 por parte de TH2 parece regular recíprocamente la función de ambas subpoblaciones de células TH.

La persistencia del antígeno conduce a reacciones de inflamación crónica donde macrófagos y linfocitos T median el proceso. La distinción entre procesos sistémicos, como enferme-

dades reumatoides autoinmunes y procesos inflamatorios específicos de órganos conlleva una actuación diferencial de la respuesta celular T, que está especialmente involucrada en esta última respuesta. Esta mediación de los linfocitos T se manifiesta en distintos modelos experimentales.

En la cepa de pollos obesos hay un desarrollo espontáneo de autoinmunidad tiroidea, que es posible prevenir con timectomización y eliminación de linfocitos T. Este protocolo es igualmente efectivo en la inhibición de la

encefalitis alérgica experimental. Por otro lado, se ha logrado reproducir tiroiditis o encefalitis alérgica con clones T específicos de antígeno inoculados en animales sanos.

Asimismo, en modelos murinos de tiroiditis autoinmune es posible transferir tiroiditis a animales jóvenes de la misma cepa que aún no han desarrollado la enfermedad, pero no a animales normales, demostrando la existencia de un defecto pre-existente en el órgano diana asociado a la histocompatibilidad del animal.

Manuel Ortiz de Landázuri

«Trabajo esencial para entender las enfermedades autoinmunes»



Los trabajos experimentales del doctor **Roitt** han sido esenciales para crear el concepto de lo que actualmente entendemos como enfermedades autoinmunes. Su descubrimiento original consistió en demostrar que en pacientes con ciertas enfermedades era posible detectar la presencia de anticuerpos circulantes contra proteínas propias, lo cual permitió establecer que el sistema inmune puede desarrollar una reactividad contra lo «propio» y, como consecuencia, producirse una serie de enfermedades muy diversas, que se denominan autoinmunes.

En su laboratorio se descubrió originalmente la presencia de estos autoanticuerpos en pacientes con tiroiditis, anemia perniciosa y en la cirrosis biliar primaria, y se desarrollaron los ensayos que permitieron detectar estos autoanticuerpos. Por otra parte,

también realizó estudios muy extensos en modelos animales de enfermedad autoinmune tiroidea, donde demostró, por un lado, que los linfocitos T eran esenciales para el desarrollo de la enfermedad, y, por otra parte, que los antígenos tiroideos eran necesarios para la perpetuación de la enfermedad.

En el campo de la artritis reumatoide, Roitt demostró la presencia de factores reumatoides (autoanticuerpos contra la propia inmunoglobulina G del individuo) en el suero de casi todos estos pacientes. Sus trabajos más recientes están orientados al desarrollo de ciertas vacunas y al estudio de la tiroiditis autoinmune murina.

Es autor, además, de una obra clásica de Inmunología, sin duda uno de los libros de texto internacionalmente más conocido y difundido.

Anthony Cerami

«Las citoquinas como mediadoras del metabolismo»



El proceso caquético tiene lugar durante procesos infecciosos como tuberculosis, SIDA o en tripanosomiasis, y también durante el curso de enfermedades crónicas como en el cáncer. Está caracterizado por un estado anoréxico, con un marcado catabolismo que concurre con pérdida de peso (marcado en músculo y tejido adiposo) y con anemia.

El estudio del fenómeno caquético en vacas infectadas por tripanosomas constató que la presencia de parásitos producía efectos dramáticos en un principio sorprendentes, dado que la baja parasitemia existente no podía dar cuenta directamente de cambios tan dramáticos en el animal.

Esto llevó a analizar los cambios metabólicos que tienen lugar durante el proceso y a constatar una fuerte disminución de la actividad del enzima lipoproteína lipasa, que consecuentemente conducía a una subida importante de los niveles plasmáticos de triglicéridos. Esta subida es también manifiesta en enfermos con cáncer y en diversas enfermedades producidas por invasión de patógenos.

La purificación del factor inductor de caquexia y posterior secuenciación del ADN demostró sorprendentemente su identidad con el factor necrosante de tumores (TNF). El TNF, o caquectina, es producido principalmente por macrófagos, pero también los linfocitos T y células NK pueden producirlo.

Así, macrófagos en cultivo incuba-

dos con bacterias Gram + o -, microbacterias, virus o parásitos inducen la liberación de TNF. Los efectos del TNF son muy pleiotrópicos y puede actuar de forma paracrina en tejidos circundantes a su lugar de producción, o en áreas alejadas de su sitio de producción, como ocurre cuando se median efectos anoréxicos o de fiebre.

Durante el shock séptico se producen una serie de disfunciones que pueden llevar a la muerte; hay una caída de la presión arterial, aumentan los requerimientos de fluidos, se produce malfunción respiratoria y edema pulmonar, disfunción renal, hemorragia gastrointestinal, pérdida de sangre y daño tisular.

Todos los fenómenos pueden ser inducidos por TNF, que, a su vez, es capaz de inducir múltiples mediadores de su acción, entre los que se encuentran el propio TNF, Interleuquinas (IL) como IL-1, IL-6 o GM-CSF, proteínas de fase aguda, intermediarios reactivos del oxígeno, factor activador de plaquetas (PAF), factores de crecimiento (PDGF o TGFβ) y diferentes hormonas, entre otros.

Los anticuerpos anti-TNF presentan un potencial terapéutico importante. Su efecto se ha analizado en babilinos inoculados con alto número de bacterias *E. Coli*. La alta bacteriemia inducida conduce a una fuerte caída de la presión arterial y muerte en tan sólo 6-8 horas posteriores a la inoculación.

La administración de anticuerpos anticaquectina (anti-TNF) previa a la

inoculación previene estos efectos letales, y el tratamiento posterior con antibióticos permite la supervivencia sólo en los animales pretratados con anticuerpos.

La letalidad de la acción de la caquectina puede ser, al menos, parcialmente explicada por su efecto inductor de IL-1 β , con la que se puede sinergizar de manera espectacular, originando un índice altísimo de letalidades que ambas citoquinas no producen por sí

solas si son administradas independientemente.

Las estrategias para evitar los efectos negativos de la producción de TNF (además del uso de anticuerpos monoclonales anti-TNF o dirigidos contra su receptor) se pueden basar también en la inhibición de su biosíntesis con el uso de glucocorticoides o pentoxifilina, o en la interferencia con mediadores secundarios como PAF u óxido nítrico (NO).

Francisco Sánchez Madrid

«Descubrimiento e identificación del factor de necrosis tumoral»



Las numerosas aportaciones científicas del profesor **Cerami** han sido esenciales en el avance y desarrollo de diversas áreas de investigación biomédica. Su dilatada y prolífica trayectoria profesional se inició con sus estudios sobre nuevos abordajes terapéuticos experimentales de varias patologías tales como la anemia falciforme, diabetes y diferentes enfermedades parasitarias. En el caso particular de enfermedades causadas por parásitos, su trabajo ha contribuido significativamente a la comprensión de los mecanismos de interacción parásito-huésped, desde un punto de vista bioquímico e inmunológico.

De forma continuada durante toda su carrera científica el profesor Cerami ha dirigido y mantenido una línea de investigación muy productiva y de enorme interés sobre los meca-

nismos de modificación química de los diferentes componentes biológicos durante los procesos de envejecimiento.

El profesor Cerami tiene el reconocimiento de toda la comunidad científica por el descubrimiento e identificación del factor de necrosis tumoral (TNF) y el papel crucial que desempeña en los fenómenos de caquexia y sepsis, así como agente inmunomodulador de la respuesta inmune. Estos estudios los ha completado mediante diseño de terapias experimentales que interfieren con la actividad de TNF. Sus logros en el campo de las linfoquinas han proseguido con el descubrimiento y caracterización de nuevas citoquinas implicadas en los procesos inflamatorios, que pertenecen a la familia de las intercrinas definida recientemente.

Salvador Moncada

«El óxido nítrico: mediador biológico, modulador y entidad fisiopatológica»



Al descubrimiento que identificó al factor relajante derivado de endotelio (EDRF) como óxido nítrico (NO) le sucedió sólo un año más tarde otro descubrimiento importante: las células endoteliales sintetizaban NO a partir del aminoácido L-Arginina. Esta síntesis es catalizada por la enzima NO sintetasa, una enzima constitutiva dependiente del calcio y calmodulina para su actividad.

El proceso catalítico se produce en dos pasos y rinde como productos de reacción L-citrulina y NO. El NO generado estimula en el músculo liso la enzima guanilato ciclasa soluble, produciéndose un efecto vasodilatador.

La generación de NO puede inhibirse con análogos de la arginina como la N-monometil-L-arginina (L-NMMA), que actúa como inhibidor competitivo y produce un efecto vasoconstrictor y una respuesta hipertensora. La L-NMMA produce vasoconstricción coronaria y renal, pero su efecto no es vasoconstrictor «per se», sino que su acción inhibe la vasodilatación.

Estos datos indican la existencia de un tono vasodilatador constitutivo cuyo efecto biológico es el NO. Los estados de hipertensión pueden ser el resultado de una bajada de este tono dilatador más que de un proceso vasoconstrictor activo. Indirectamente esta idea es consistente con la observación de que generadores de NO como nitroglicerina o nitroprusiato mimetizan la acción del sistema nitrovasodilatador endógeno, originando

activación de la guanilato ciclasa en músculo y posterior vasodilatación.

La ruta de producción de NO a partir de L-arginina no es exclusiva de células endoteliales. Con el uso de anticuerpos policlonales dirigidos contra la NO sintetasa, esta enzima también se ha localizado en otros tejidos, por ejemplo en el cerebro, así como en plaquetas, y su presencia es manifiesta en terminaciones nerviosas no-adrenérgicas, no-colinérgicas, que se pueden considerar «nitrérgicas».

Existen evidencias que sugieren un papel del NO en condiciones patológicas. Así, bajadas en su producción pueden estar implicadas en hipertensión, diabetes, arteriosclerosis o vasoespasmos. En este sentido, es muy llamativa la presencia endógena de inhibidores de la NO sintetasa, como es el caso de L-NMMA, ADMA o SDMA.

Los niveles endógenos de estos inhibidores se encuentran muy aumentados en pacientes con insuficiencia renal crónica y su presencia puede mediar la situación de hipertensión que concurre en estos casos. La presencia de nitratos y nitritos puede llegar a usarse diagnósticamente; estos últimos se han encontrado particularmente elevados en líquido sinovial de enfermos con artritis reumatoide o en casos de osteoartritis.

Existe una segunda NO sintetasa que no es constitutiva, sino inducible, que puede ser estimulada con agentes inmunológicos (como citoquinas o endotoxina), generándose niveles elevados de NO que puede ser citotóxico para bacterias, hongos, parásitos o cé-

lulas tumorales. Esta enzima es inhibida por glucocorticoides y se ha encontrado presente en macrófagos y células polimorfonucleadas. Posteriormente también se ha localizado en células del sistema reticuloendotelial, en músculo liso vascular y en miocitos cardíacos.

El NO producido por esta enzima contribuye a la disfunción cardiovascular y está implicado en el shock séptico. Experimentos realizados en animales y en algún caso en pacientes humanos con shock séptico han de-

mostrado que el tratamiento con bajas dosis de L-NMMA revierte la hipotensión y la hiporreactividad a agentes vasoconstrictores característicos de esta situación. Todo ello demuestra el enorme potencial terapéutico de estos inhibidores, que recientemente se han mostrado efectivos incluso administrados por vía oral. El NO es, por tanto, el primer gas descrito que actúa como mediador biológico, es un regulador fisiológico y forma parte del sistema inmune de defensa del organismo.

Pedro Sánchez

«Un hallazgo original y sorprendente»

Con sus primeros trabajos, el doctor **Moncada** contribuyó al esclarecimiento del mecanismo de acción de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos. El descubrimiento de la prostaciclina, un eicosanoide vasodilatador y antiagregante, representa una piedra angular. La significación clínica de estos hallazgos es de vital importancia en procesos inflamatorios y enfermedades cardiovasculares.

Recientemente demostró que el llamado «factor relajante de origen endotelial» (EDRF) es algo tan simple como NO (óxido nítrico), un hallazgo original y sorprendente, que juega un papel crítico en la regulación del flujo sanguíneo y de la presión arterial. Ha estudiado el mecanismo de su biosíntesis por la NO-sintasa constitutiva, a partir del aminoácido L-arginina, y el mecanismo de acción del efecto vasodilatador y antiagregante. Sus datos han demostrado la existencia de un tono vasodilatador endógeno.

Evidencia cada vez más abundante



indica que la alteración de la síntesis de NO puede jugar un papel fundamental en situaciones tales como la hipertensión, arteriosclerosis, diabetes, impotencia y vasoespasmo. El doctor Moncada ha desarrollado fármacos que inhiben la síntesis de NO y que se comportan como vasoconstrictores.

El trabajo de Moncada sobre el sistema L-arginina-NO-sintasa —lo que él llama sistema de neurotransmisión nitrérgica— ha demostrado la importancia del NO como regulador fisiológico universal con implicaciones clínicas y terapéuticas de incalculable trascendencia. Se trata de un descubrimiento reciente, y ya clásico, que cada día brinda sorpresas y nuevas posibilidades. Por su labor científica ha recibido el reconocimiento unánime de la comunidad científica. En diciembre de 1992, la revista *Science* ha declarado «molécula del año» al NO (óxido nítrico), en el cual trabaja Moncada.

Bengt Samuelsson

«Papel de los leucotrienos en inflamación»



Los leucotrienos se generan a partir del ácido araquidónico mediante la acción enzimática de la 5-lipoxygenasa. Esta catálisis rinde un producto intermedio epoxidado, el leucotrieno A_4 (LTA_4), que, tras sufrir una hidratación por medio de la enzima hidrolasa, da lugar a la formación de leucotrieno B_4 (LTB_4). La adición de glutatión al LTB_4 resulta en la producción de leucotrieno C_4 (LTC_4) y éste puede ser metabolizado a leucotrieno D_4 (LTD_4) y E_4 (LTE_4) tras la eliminación secuencial de los residuos γ -glutamil y glicina.

La sustancia reactiva lenta de la anafilaxis (SRS-A) se identificó con el LTA_4 una vez conocida la ruta metabólica de los leucotrienos. Esta ruta se diferenció claramente de la de generación de prostaglandinas y tromboxanos. Esta última, aun teniendo en común el ácido araquidónico como sustrato inicial, está mediada por la acción de la enzima ciclooxygenasa, y es sensible a la aspirina. Las hormonas esteroides tienen capacidad de inhibir ambas rutas metabólicas.

La importancia fisiológica de los leucotrienos fue rápidamente constatada cuando se produjo su descubrimiento, y en estos últimos años se ha avanzado considerablemente en la elucidación de su papel en los procesos inflamatorios. Así, el LTB_4 es un agente quimiotáctico de células polimorfonucleares; su presencia genera una parada en la rotación que los leucocitos presentan en el torrente sanguíneo, y estimula su ad-

hesividad a la barrera endotelial y su posterior trans migración.

LTB_4 también causa agregación, degranulación celular, generación de superóxidos y fenómenos de adhesión en neutrófilos. La capacidad pleiotrópica de LTB_4 se manifiesta cuando se analiza su papel efector en otras células del sistema inmune. En células monocíticas estimula la producción del factor necrosante de tumores (TNF) y de interleuquina 6 (IL-6).

En linfocitos estimula la producción de interferón γ ($IFN\gamma$), de IL-2 y de Inmunoglobulinas. Asimismo estimula la expresión en superficie de moléculas como el CD23 o del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC II). En linfocitos T y células NK estimula la producción de $IFN\gamma$, IL-2 y del receptor de IL-2 (IL-2R); igualmente incrementa la actividad citotóxica de estas células.

La acción de LTB_4 es evidenciable transcripcionalmente; concentraciones de 10^{-8} M estimulan la transcripción de los protooncogenes c-fos y c-jun, ambos implicados en rutas de producción celular de citoquinas.

LTB_4 es un broncoconstrictor muy activo; cuando se compara su potencia con la de la histamina, LTD_4 se muestra mil veces más potente. Por otro lado, los leucotrienos C_4 (LTC_4), LTE_4 y LTD_4 estimulan drásticamente la permeabilidad vascular y parecen jugar un papel fisiopatológico importante en reacciones de hipersensibilidad inmediata, como en el caso del asma.

La elucidación del papel de los leucotrienos en procesos de alergia e inflamación y el estudio de sus rutas metabólicas ha estimulado el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de estas patologías.

De manera especial, se han usado antagonistas del LTD₄ en la prevención de respuestas alérgicas inducidas por ejercicio o por alérgenos. Estos antagonistas de LTD₄ se han usado con éxito en procesos de asma y son potenciales candidatos terapéuticos para el tratamiento de di-

versas alergias, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, en la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos o en artritis reumatoide.

Otro abordaje para el desarrollo de drogas de importancia en inflamación está basado en los estudios de la 5-lipoxigenasa. Esta enzima se ha clonado y secuenciado, y se están desarrollando drogas activas inhibiendo su translocación a membrana o capaces de unirse a su sitio activo.

Jesús Marín

«Sus descubrimientos han permitido la síntesis de nuevos fármacos»



La investigación que ha realizado el profesor **Samuelsson** ha conducido al descubrimiento de varias prostaglandinas y sustancias relacionadas, entre las que merecen especial interés los tromboxanos que están implicados en las trombosis, accidentes cerebrovasculares e infarto de miocardio.

También ha descubierto los leucotrienos, compuestos endógenos que juegan un importante papel en los procesos inflamatorios, asma y otras enfermedades alérgicas. Por estas relevantes aportaciones sobre eicosanoides le concedieron el Premio Nobel de Medicina.

El trabajo que ha desarrollado sobre eicosanoides, especialmente sobre leucotrienos, originados a partir del ácido araquidónico, es de gran trascendencia clínica para entender la base fisiopatológica de las enfermedades alérgicas e inflamatorias.

En efecto, en estas patologías existe una estimulación de la formación de leucotrienos que activan los linfocitos B humanos, regulan la liberación de citoquinas que intervienen en las reacciones de defensa que se producen en una variedad de células del huésped, estimulan los movimientos quimiocinéticos de los linfocitos y la producción de iones superóxido por los neutrófilos, entre otros procesos, que son la base de las enfermedades antes citadas. Estos descubrimientos han permitido la síntesis de nuevos fármacos, como los inhibidores de la 5-lipoxigenasa, que bloquean la formación de leucotrienos, aportando aproximaciones terapéuticas al tratamiento de las enfermedades con base alérgica, tales como las inflamatorias intestinales, asma, psoriasis y artritis reumatoide. □